

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/003545

International filing date: 30 December 2004 (30.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2003-0100132  
Filing date: 30 December 2003 (30.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 08 February 2005 (08.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2003-0100132  
Application Number

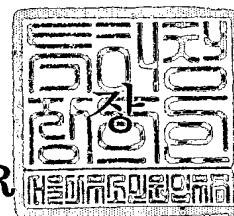
출원년월일 : 2003년 12월 30일  
Date of Application DEC 30, 2003

출원인 : 에스케이케미칼주식회사  
Applicant(s) SK CHEMICALS. CO., LTD.



2005 년 01 월 14 일

특 허 청  
COMMISSIONER





1020030100132

출력 일자: 2005/1/17

**【서지사항】**

<b>【서류명】</b>	특허출원서
<b>【권리구분】</b>	특허
<b>【수신처】</b>	특허청장
<b>【제출일자】</b>	2003.12.30
<b>【발명의 명칭】</b>	피리딘 유도체와 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 약제조성물
<b>【발명의 영문명칭】</b>	Novel pyridine derivatives, process for preparing thereof and pharmaceutical compositions containing them
<b>【출원인】</b>	
<b>【명칭】</b>	에스케이케미칼 주식회사
<b>【출원인코드】</b>	1-1998-002067-1
<b>【대리인】</b>	
<b>【성명】</b>	허상훈
<b>【대리인코드】</b>	9-1998-000602-6
<b>【포괄위임등록번호】</b>	2002-035634-7
<b>【대리인】</b>	
<b>【성명】</b>	백남훈
<b>【대리인코드】</b>	9-1998-000256-5
<b>【포괄위임등록번호】</b>	2002-035633-0
<b>【발명자】</b>	
<b>【성명의 국문표기】</b>	김형욱
<b>【성명의 영문표기】</b>	KIM,Hyung Ook
<b>【주민등록번호】</b>	690316-2455013
<b>【우편번호】</b>	440-320
<b>【주소】</b>	경기도 수원시 장안구 율전동 99-102번지 201호
<b>【국적】</b>	KR
<b>【발명자】</b>	
<b>【성명의 국문표기】</b>	이남규
<b>【성명의 영문표기】</b>	LEE,Nam Kyu
<b>【주민등록번호】</b>	610306-1030621
<b>【우편번호】</b>	440-330
<b>【주소】</b>	경기도 수원시 장안구 천천동 333 주공아파트 123동 108호
<b>【국적】</b>	KR



1020030100132

출력 일자: 2005/1/17

【발명자】

【성명의 국문표기】 김주현  
【성명의 영문표기】 KIM, Joo Hyon  
【주민등록번호】 720108-1347719  
【우편번호】 461-200  
【주소】 경기도 성남시 수정구 복정동 700-9 B01호  
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이해인  
【성명의 영문표기】 RHEE, Hae In  
【주민등록번호】 720524-1037210  
【우편번호】 151-012  
【주소】 서울특별시 관악구 신림2동 95-74 21/2  
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 조용백  
【성명의 영문표기】 CH0, Yong-Baik  
【주민등록번호】 601110-1019621  
【우편번호】 431-070  
【주소】 경기도 안양시 동안구 평촌동 932-6 꿈마을아파트 101-1105  
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 류제호  
【성명의 영문표기】 RYU, Je Ho  
【주민등록번호】 741206-1080116  
【우편번호】 150-073  
【주소】 서울특별시 영등포구 대림3동 654-6번지 삼양빌라 401호  
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김남호  
【성명의 영문표기】 KIM, Nam ho  
【주민등록번호】 750317-1019418



1020030100132

출력 일자: 2005/1/17

【우편번호】	-
【주소】	경기도 성남시 중원구 은행동 현대아파트 101동 1409호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	류근호
【성명의 영문표기】	RYU,Keun Ho
【주민등록번호】	670508-1357119
【우편번호】	137-130
【주소】	서울특별시 서포구 양재2동 208-1 화평빌라 A동 201호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이정범
【성명의 영문표기】	YI,Jung Bum
【주민등록번호】	701208-1387111
【우편번호】	441-704
【주소】	경기도 수원시 권선구 금곡동 530번지 LG빌리지
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 허상훈 (인) 대리인 백남훈 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	14 면 14,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	0 항 0 원
【합계】	43,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통



**【요약서】**

**【요약】**

본 발명은 염증반응에 관여하는 사이토카인(cytokines)의 생성 저해활성을 가지고 있어 다양한 염증성 질환 및 면역질환에 강력한 치료효과를 나타내는 신규 피리딘 유도체와 이의 제조방법, 그리고 이를 포함하는 약제조성물에 관한 것이다.

**【색인어】**

염증성 질환, 면역질환, 사이토카인, 종양괴사인자(TNF-알파), 인터루킨-1, 인터루킨-6, 인터페론-감마, PGE2, 피리딘 화합물

**【명세서】****【발명의 명칭】**

피리딘 유도체와 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 약제조성물{Novel pyridine derivatives, process for preparing thereof and pharmaceutical compositions containing them}

**【발명의 상세한 설명】****【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

- <1> 본 발명은 염증반응에 관여하는 사이토카인(cytokines)의 생성 저해활성을 가지고 있어 다양한 염증성 질환 및 면역질환에 강력한 치료효과를 나타내는 신규 피리딘 유도체와 이의 제조방법, 그리고 이를 포함하는 약제조성물에 관한 것이다.
- <2> 생체의 방어기작 중 하나인 염증반응은 감염이나 상처에 대한 면역학적 인식에 의해 일어나는 복잡한 생체신호전달 반응으로 이루어지며 이에 포함되어 있는 다양한 염증성 사이토카인(cytokines)에 의해 매개된다. 일반적으로, 이러한 염증반응의 이상으로 정상조직까지 파괴되는 질병을 '염증성 질환'이라고 하고, 그 자세한 기전에 대한 연구는 전세계적으로 활발히 진행되고 있다. 또한, 염증성 사이토카인의 증가는 수많은 자가면역질환과 관련되어 있다.
- <3> 염증관련 신호전달계는 일련의 인산화-탈인산화 연쇄반응으로서 크게 세 단계로 나눌 수 있다. 즉, 생체막에서 염증신호가 생체막 수용체와 결합하면서 일련의 신호전달 연쇄반응을 일으키는 초기단계, 핵 내에서 전사조절인자(transcription factor)를 통해서 염증관련 단



백질의 유전자 발현을 조절하는 말기단계 및 초기단계와 말기단계를 연결시키는 세포질내의 일련의 신호전달 연쇄반응인 중기단계로 구성된다. 초기단계의 염증신호인자로는 종양괴사인자(TNF; tumor necrosis factor, 분비형태인 TNF- $\alpha$ 로도 언급됨) 및 인터루킨-1(IL-1; interleukin-1) 등이 알려져 있고, 말기단계의 대표적 전사조절인자로는 활성화단백질-1(AP-1; activating protein-1), 핵전사조절인자 카파비(NFkB; nuclear transcription factor kappa B) 및 활성화된 T세포의 핵전사조절인자(NFAT; nuclear factor of activated T cells) 등이 알려져 있다. 중기단계의 연쇄반응은 잘 알려져 있지 않으나, 리포코틴, 시클로옥시게나제-1, 2, 및 PLA<sub>2</sub> 등을 포함한 조절물질들이 이 단계에 작용하는 것으로 알려져 있다.

<4> 염증발생인자에 대하여 더욱 구체적으로 살펴보면, 종양괴사인자(TNF- $\alpha$ )는 염증성 사이토카인 중 가장 강력한 것으로서 주로 활성화된 마크로파지 및 T 세포에서 생성되고, NK-kB 및 c-jun/AP-1과 같은 전사인자 및 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-6(IL-6) 및 인터루킨-8(IL-8)과 같은 다른 염증성 사이토카인의 생성을 자극한다. 실제로, 이 종양괴사인자(TNF- $\alpha$ )는 독성 쇼크 증후군(toxic shock syndrome), 인슐린의존성 당뇨병, 다발성 경화증(multiple sclerosis), 류마티스 관절염, 골관절염, 크론스병(Crohn's disease) 및 궤양성 결장염(ulcerative colitis)과 같은 염증성 장질환 등과 같은 여러 가지 자가면역질환에 관련되어있



다. 인터루킨-1은 종양괴사인자인 TNF- $\alpha$ 와 같이 강력한 전염증성 사이토카인으로서 PLA<sub>2</sub> 2형, COX-2 및 iNOS의 유전자 발현을 증가시키고 그 결과로 PAF, PGE<sub>2</sub> 및 NO 생성을 상승시킴으로써 염증반응을 유발하는 것으로 알려져 있다. 인터루킨-1 $\alpha$  및 1 $\beta$ 는 모두 류마티스 관절염, 인슐린의존성 당뇨 등의 자가면역질환에 관련되어있다. 인터루킨-1 $\beta$ 는 또한 종양 괴사인자-알파와 같이 패혈성 쇼크(Septic shock) 및 관련 심폐기능장애, 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory syndrome) 및 다발성 기관장애의 중요한 매개체이기도 하다. 인터루킨-6는 다양한 세포에서 생성되는 다기능성 사이토카인으로서 다발성 골수종, 건선, 폐경후 골다공증, CNS 외상, 바이러스 및 박테리아성 수막염, 캐슬만병(Castleman's disease), 사구체신염, AIDS 복합성 치매(AIDS dementia complex) 및 알츠하이머 질환과 같은 특정 신경질환, 특정 백혈병, 전신홍반루프스 등에 관련된다. 인터페론- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )는 주로 T 세포 및 NK 세포에 의해 생성되며 이식대숙주병(Graft-versus-Host disease), 천식, 아토피 피부염 등의 다양한 염증성 질환과 관련한다. 또한, 인터루킨-8은 졸충, 심근경색증, 성인 호흡곤란증후군, 외상에 수반되는 다발성 기관손상, 급성사구체신염, 피부염, 화농성 수막염 또는 다른 중추신경장애, 혈액투석 수반증후군, 괴사성 소장결장염 등에 관련되어 있다.

<5> 또한, 프로스타글란딘(prostaglandins)은 염증반응에 중요한 역할을 하는 물질로서 프로스타글란딘 생성억제, 특히 PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, 및 PGE<sub>2</sub>의 생성억제는 소염제 개발에 있어서 중요한 전략으로 여겨져 왔으며, 시클로옥시게나제(COX; cyclooxygenase)를 저해함으로써 프로스타글란딘 생성을 억제할 수 있고 시클로옥시게나제는 또한 염증성 사이토카인에 의해 유도되므로 이들 사이토카인을 억제함으로써 프로스타글란딘 생성을 억제할 수 있음을 알 수 있다.



<6> 따라서, 상기 기술한 바대로 사이토카인을 감소시키는 것은 염증반응 및 면역반응과 관련된 질병을 치료하는 중요한 방법이 될 수 있다.

**【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】**

<7> 최근, 본 발명자들은 신규 구조의 피리딘 유도체를 합성하게 되었고, 이러한 신규 화합물이 염증반응에 관여하는 사이토카인(cytokines)의 생성을 억제하고, 특히 종양괴사인자(TNF- $\alpha$ ), 인터루킨-1, 인터루킨-6, 인터페론- $\gamma$ , PGE<sub>2</sub> 생성에 대해 탁월한 억제활성을 가지고 있음을 확인하였으며, 이에 본 발명자들이 합성한 신규 화합물은 다양한 염증성 질환 및 면역질환에 강력한 치료효과를 나타냄을 알게됨으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

<8> 따라서, 본 발명은 신규의 피리딘 유도체를 제공하는데 그 목적이 있다.

<9> 또한, 본 발명은 상기한 피리딘 유도체의 제조방법을 제공하는데 다른 목적이 있다.

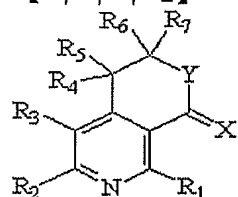
<10> 또한, 본 발명은 상기한 피리딘 유도체가 함유되어 있어 사이토카인(cytokines)과 관련된 질환 예를 들면, 염증 또는 염증성 질환, 소염진통, 또는 면역질환 치료용 약제조성물을 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

**【발명의 구성 및 작용】**

<11> 본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 피리딘 유도체 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염에 관한 것이다 :



## &lt;12&gt; 【화학식 1】



<13> 상기 화학식 1에서,

<14>  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  및  $R_7$ 은 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 니트로, 아실, 히드록시, 아미노,  $C_1 \sim C_6$  저급알킬,  $C_2 \sim C_6$  저급알케닐,  $C_1 \sim C_6$  저급알콕시,  $C_1 \sim C_6$  알킬티오,  $C_1 \sim C_6$  알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아실옥시,  $C_1 \sim C_6$  알킬설퍼닐,  $C_1 \sim C_6$  알킬설포닐,  $C_1 \sim C_6$  알킬설포닐아미노, 아릴설퍼닐, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 아릴옥시 및 헤테로아릴옥시 중에서 선택되거나, 또는 이들은 각각 서로 이웃하는 치환기와 결합하여 환을 형성할 수도 있고;

<15>  $X$ 는 산소 또는 황이고;

<16>  $Y$ 는 산소 또는  $N-R_8$ 이고, 이때  $R_8$ 는 수소,  $C_1 \sim C_6$  저급알킬, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 및 헤테로아랄킬 중에서 선택되고, 또는 이웃하는 치환기  $R_6$  또는  $R_7$ 와 결합하여 환을 형성할 수 있고;

<17> 상기 아릴은 페닐, 나프틸 및 융합된 페닐(fused phenyl) 중에서 선택된다

<18> 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 화합물은 산(acid) 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 락트산, 말레산, 숙신산 및 타르타르산과 함께 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염을 형성할 수도 있다. 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 화합물은 나트륨, 칼륨 등 알칼리금속이온이나 암모늄이온과 반응하여 약제학적으로

로 허용 가능한 염을 형성할 수도 있다. 따라서, 본 발명에 따른 신규 화합물에는 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염도 포함된다.

<19> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 화합물에 있어 바람직하기로는 다음과 같다 : 상기  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 독립적으로 수소, 할로, 히드록시,  $C_1 \sim C_6$  저급 알킬,  $C_2 \sim C_6$  저급알케닐,  $C_1 \sim C_6$  저급알콕시, 또는 벤질옥시이고; 상기 X 및 Y는 각각 산소인 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 화합물의 경우이다.

<20> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 화합물을 구체적으로 예시하면 다음과 같다 :

<21> 3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온,

<22> 6-메틸-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온,

<23> 5-비닐-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온,

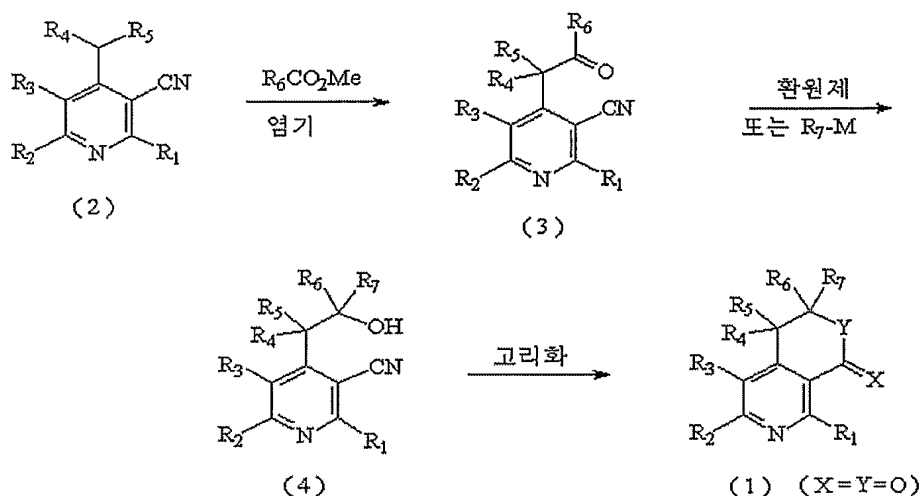
<24> 6,8-디클로로-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온,

<25> 6,8-디히드록시-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온.

<26> 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 유도체의 제조방법을 포함한다.

<27> 본 발명에 따른 피리딘 화합물 중,  $X=Y=O$ 인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 다음 반응식 1로 표시될 수 있다.

## &lt;28&gt; 【반응식 1】



<29> 상기 반응식 1에서,  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X$  및  $Y$ 는 각각 상기에서 정의한 바와 같다.

<30> 본 발명의 제조방법에서 출발물질로 사용하는 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 공지  
의 방법(*J. Org. Chem.*, Vol. 41, No. 15, 2542, 1976; *Pharmazie*, 38(9), 591, 1983)에 의해  
쉽게 제조하여 사용할 수 있다.

<31> 상기 반응식 1에 따른 제조방법에 의하면, 먼저 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 무  
수의 불활성 비양자성 용매 중에 녹이고,  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  내지  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 염기를 적가하고 교  
반한 후, 알킬 에스테르, 바람직하게는 메틸 에스테르( $R_6COOMe$ )를 적가하고  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  내지 실온  
에서 2시간 내지 8시간 반응시켜 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는다. 상기 반응  
에서 비양자성 용매는 테트라히드로푸란(THF), 디에틸 에테르, 디옥산 등이 포함될 수 있고,  
THF가 특히 바람직하다. 염기는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(LHMDS), 포타슘 비스(트리  
메틸실릴)아미드(KHMDS), 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 소듐 히드라이드(NaH), 포타슘 히드리  
드(KH), 리튬 히드라이드(LiH) 등이 포함될 수 있고, LHMDS가 특히 바람직하다.

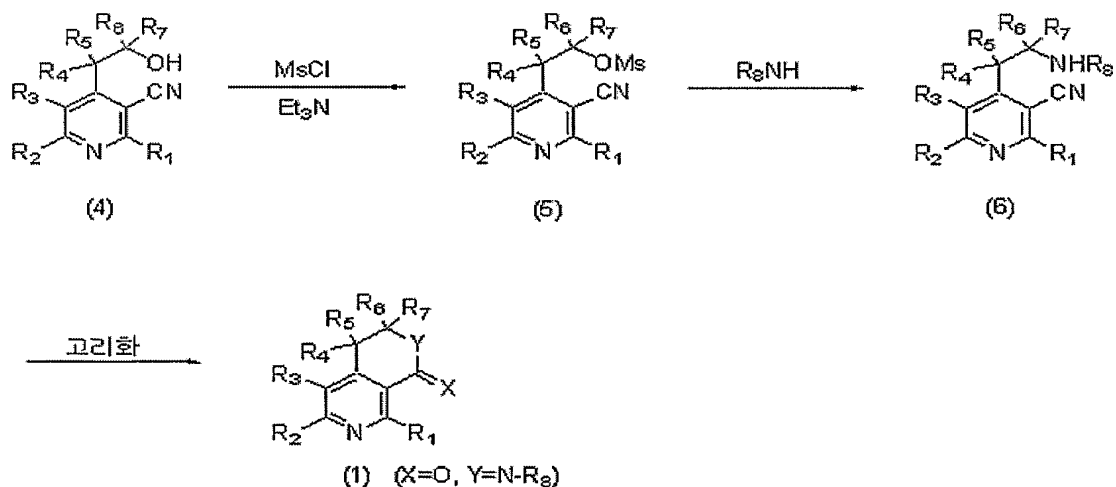


<32> 그런 다음, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 0 °C 내지 실온에서 환원제 또는 R<sub>7</sub> 함유 금속시약을 첨가하여 6시간 내지 12시간동안 교반 반응시켜 상기 화학식 4로 표시되는 알코올 화합물을 얻는다. 환원제로는 바람직하게는 소듐 보로히드라이드(NaBH<sub>4</sub>) 혹은 리튬 보로히드라이드(LiBH<sub>4</sub>)를 사용할 수 있다. 그리고, R<sub>7</sub> 함유 금속시약으로는 R<sub>7</sub>M으로 표시되는 알칼리금속 시약 또는 R<sub>7</sub>MgX로 표시되는 그리그냐드 시약(Grignard's reagent)이 포함될 수 있다. 여기서, R<sub>7</sub>은 상기에서 정의한 바와 같고, M은 리튬, 칼륨, 소듐 등의 알칼리금속을 나타내고, X는 할로젠원자를 나타낸다.

<33> 그런 다음, 상기 화학식 4로 표시되는 알코올 화합물을 진한 염산용액 중에서 6시간 내지 12시간동안 환류시킴으로써 고리화하여 X=O 및 Y=O인 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻을 수 있었다.

<34> 또한, 본 발명에 따른 피리딘 화합물 중, X=O이고 Y=N-R<sub>8</sub>인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 다음 반응식 2로 표시될 수 있다.

<35> 【반응식 2】



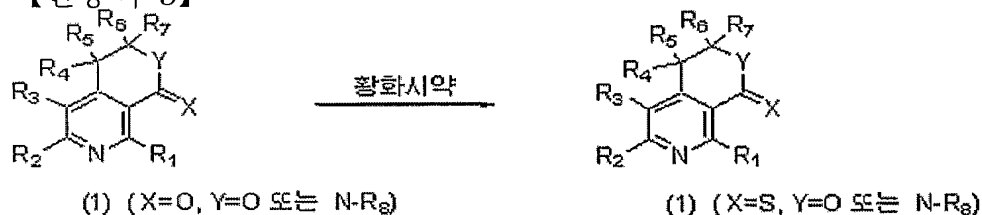
<36> 상기 반응식 2에서,  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X$  및  $Y$ 는 각각 상기에서 정의한 바와 같다.

<37> 상기 반응식 2에 따른 제조방법에 의하면, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 메탄설폰일 클로라이드( $MsCl$ ) 또는  $p$ -톨루엔설폰일 클로라이드( $TsCl$ )를 피리딘 또는 트리에틸아민( $Et_3N$ ) 등과 같은 염기와 함께 유기용매 중에서 반응시켜 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻는다. 상기 반응에 사용되는 유기용매는 메틸렌 클로라이드( $CH_2Cl_2$ ) 또는 클로로포름( $CHCl_3$ )이 바람직하다.

<38> 그런 다음, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을  $R_8NH$ (이때,  $R_8$ 은 상기에서 정의된 바와 같다)로 표시되는 아민 화합물과 반응시켜 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻고, 이를 산성조건 하에서 예를 들면 염산 또는 황산 등의 알코올 용액에서 고리화하여  $X=O$ 이고,  $Y=N-R_8$ 인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

<39> 또한, 본 발명에 따른 피리딘 화합물 중,  $X=S$ 이고  $Y=O$  또는  $N-R_8$ 인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 다음 반응식 3으로 표시될 수 있다.

<40> 【반응식 3】



<41> 상기 반응식 3에서,  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, X$  및  $Y$ 는 각각 상기에서 정의한 바와 같다.

- <42>        상기 반응식 3에 따른 제조방법에 의하면,  $X=0$ 인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 황화시약, 예를 들면 과량의 라베슨 시약(Lawesson's reagent)과 높은 온도에서 반응시켜  $X=S$ 인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 용이하게 얻을 수 있다.
- <43>        한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염을 치료상 유효성분으로 포함하는 약제조성물을 포함한다.
- <44>        본 발명의 약제조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염과 함께 기타 통상적인 담체, 보조제 또는 희석제 등을 포함시켜 통상의 제제화 방법으로 제형화하여 경구투여 또는 비경구투여에 적합한 형태로 제조될 수 있다.        경구투여의 경우에는 정제, 캡슐제, 용액, 시럽제, 현탁제 등의 형태로 제조될 수 있고, 비경구투여의 경우에는 복강, 피하, 근육, 경피에 대한 주사제의 형태로 제조될 수 있다.
- <45>        본 발명의 약제조성물의 소염진통제로서 1일 유효투여량은 성인을 기준으로 0.01 내지 1000 mg/day이나, 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- <46>        한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물을 질환의 치료 및 예방을 목적으로 사용하는 의약적 용도를 제공한다.





<47> 즉, 본 발명은 염증 또는 염증성 질환, 소염진통제, 또는 면역질환 치료제로서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염 또는 이를 함유하는 약제학적 조성물의 의약적 용도를 포함한다.

<48> 염증 또는 염증관련질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 크론스병, 궤양성 결장염, 건선, 이식대숙주병, 전신홍반루프스, 인슐린 의존성 당뇨 등이 포함될 수 있다. 면역관련 질환은 독성 쇼크 증후군, 골관절염, 당뇨 및 염증성 장질환 등이 포함될 수 있다. 그밖에도 사구체신염, 피부염, 천식, 졸증, 심근경색증, 성인 호흡곤란증후군, 외상에 수반되는 다발성 기관손상, 화농성 수막염, 괴사성 소장결장염, 혈액투석 수반증후군, 패혈성 쇼크, 폐경후 골다공증의 치료제로 사용될 수 있다.

<49> 이와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.

#### <50> 실시예 1: (3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르의 합성

<51> 무수 THF 15 mL에 4-메틸-니코티노니트릴 2.52 g을 녹이고 -78 °C에서 1M LHMS 용액 45 mL를 적가하고 1시간 교반하였다. 동일한 온도에서 디메틸카르보네이트 1.98 mL를 적가하고 1시간 교반한 후 0 °C로 가온하여 2시간 더 교반하였다. 반응액에 염화암모늄 포화수용액 5 mL를 가하여 에틸아세테이트 300 mL로 희석하고 유기용매층을 물, 염화나트륨 포화수용액으로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여액을 감압농축하여 얻은 잔



사를 에틸아세테이트-헥산(1:3)의 혼합 용출액으로 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 (3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 3.21 g(85%)을 무색 오일로 얻었다.

<52>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.87(s, 1H), 8.75(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.41(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.89(s, 2H), 3.77(s, 3H).

<53> 실시예 2: 4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴의 합성

<54> 메탄올 18 mL에 (3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 1.58 g을 녹이고 0 °C에서 소듐보로히드라이드 682 mg을 천천히 가하고 2시간 교반하였다. 반응액에 염화암모늄 포화수용액 3 mL를 가하여 에틸아세테이트 200 mL로 희석하고 유기용매층을 물, 염화나트륨 포화수용액으로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조하여 여과하였다. 여액을 감압농축하여 얻은 잔사를 메틸렌클로라이드-메탄올(50:1)의 혼합 용출액으로 칼럼 크로마토그래피하여 4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 1.02 g(74%)을 무색 오일로 얻었다.

<55>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.82(s, 1H), 8.69(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.39(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.99(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.10(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ).

<56> 실시예 3: 3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온의 합성

<57> 4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 765 mg에 농염산 13.6 mL를 가하고 12시간동안 환류시키면서 교반하였다. 반응액을 감압증발시켜 용매를 제거하고 잔사를 물에 녹인 후 탄산수소나트륨 포화수용액으로 물층을 알칼리화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기용매층을 염화나트륨 포화수용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하였다.



여액을 감압농축하여 얻은 잔사를 에틸아세테이트-헥산(1:2)의 혼합 용출액으로 칼럼 크로마토그래피하여 3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온 760 mg(98%)을 백색 고체로 얻었다.

<58>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.25(s, 1H), 8.72(d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.22(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.58(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.08(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

<59> 실시예 4: (5-시아노-2-메틸-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르의 합성

<60> 4-메틸-니코티노니트릴 대신 4,6-디메틸-니코티노니트릴 2.88 g을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법에 의해 (5-시아노-2-메틸-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 3.2 g(77%)을 무색 오일로 얻었다.

<61>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.75(s, 1H), 7.25(s, 1H), 3.83(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.63(s, 3H).

<62> 실시예 5: 4-(2-히드록시-에틸)-6-메틸-니코티노니트릴의 합성

<63> (3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신 (5-시아노-2-메틸-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 2.7 g을 사용한 것을 제외하고 실시예 2와 동일한 방법에 의해 4-(2-히드록시-에틸)-6-메틸-니코티노니트릴 1.5 g(65%)을 무색 오일로 얻었다.

<64>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.71(s, 1H), 7.23(s, 1H), 3.97(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.04(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.61(s, 3H).

<65> 실시예 6: 6-메틸-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온의 합성



<66> 4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 대신 4-(2-히드록시-에틸)-6-메틸-니코티노니트릴 981 mg을 사용한 것을 제외하고 실시예 3과 동일한 방법에 의해 6-메틸-3,4-디히드로-피라노 [3,4-c]피리딘-1-온 1.19 g(99.4%)을 백색고체로 얻었다.

<67>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.01(s, 1H), 7.79(s, 1H), 4.60(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.26(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.70(s, 3H).

<68> 실시예 7: (3-시아노-5-비닐-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르의 합성

<69> 4-메틸-니코티노니트릴 대신 4-메틸-5-비닐-니코티노니트릴 2.42 g을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법에 의해 (3-시아노-5-비닐-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 2.5 g(74%)을 무색 오일로 얻었다.

<70>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.83(s, 1H), 8.77(s, 1H), 6.81(dd, 1H,  $J=17.4\text{Hz}$ , 11.1Hz), 5.78(d, 1H,  $J=17.4\text{Hz}$ ), 5.60(d, 1H,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 3.95(s, 2H), 3.74(s, 3H).

<71> 실시예 8: 4-(2-히드록시-에틸)-5-비닐-니코티노니트릴의 합성

<72> (3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신 (3-시아노-5-비닐-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 2.0 g을 사용한 것을 제외하고 실시예 2와 동일한 방법에 의해 4-(2-히드록시-에틸)-5-비닐-니코티노니트릴 1.04 g(60%)을 백색 고체로 얻었다.

<73>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.92(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.05(dd, 1H,  $J=17.4\text{Hz}$ , 11.1Hz), 5.96(d, 1H,  $J=17.4\text{Hz}$ ), 5.55(d, 1H,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 3.61(t, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.04(t, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ).



<74> 실시예 9: 5-비닐-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온의 합성

<75> 4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 대신 4-(2-히드록시-에틸)-5-비닐-니코티노니트릴 780 mg을 사용한 것을 제외하고 실시예 3과 동일한 방법에 의해 5-비닐-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온 817 mg(85%)을 백색고체로서 얻었다.

<76>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.17(s, 1H), 8.84(s, 1H), 6.81(dd, 1H,  $J=17.7\text{Hz}$ , 11.1Hz), 5.81(d, 1H,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 5.59(d, 1H,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 4.56(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.09(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ )

<77> 실시예 10: (2,6-디클로로-3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르의 합성

<78> 4-메틸-니코티노니트릴 대신 2,6-디클로로-4-메틸-니코티노니트릴 2.57 g을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법에 의해 (2,6-디클로로-3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 1.8 g(54%)을 무색 오일로 얻었다.

<79>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40(s, 1H), 3.88(s, 2H), 3.78(s, 3H).

<80> 실시예 11: 2,6-디클로로-4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴의 합성

<81> (3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신 (2,6-디클로로-3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 1.0 g을 사용한 것을 제외하고 실시예 2와 동일한 방법에 의해 2,6-디클로로-4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 600 mg(68%)을 무색 오일로 얻었다.

<82>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40(s, 1H), 3.98(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.09(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

<83> 실시예 12: 6,8-디클로로-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온의 합성



- <84> 4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 대신 2,6-디클로로-4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 300 mg을 사용한 것을 제외하고 실시예 3과 동일한 방법에 의해 6,8-디클로로-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온 270 mg(90%)을 미황색 고체로 얻었다.
- <85>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40(s, 1H), 4.60(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.10(t, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ).
- <86> 실시예 13: (2,6-비스-벤질옥시-3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르의 합성
- <87> 4-메틸-니코티노니트릴 대신 2,6-비스-벤질옥시-4-메틸-니코티노니트릴 2.05 g을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법에 의해 (2,6-비스-벤질옥시-3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 840 mg(35%)을 무색 오일로 얻었다.
- <88>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.45-7.31(m, 10H), 6.41(s, 1H), 5.46(s, 2H), 5.35(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.74(s, 3H).
- <89> 실시예 14: 2,6-비스-벤질옥시-4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴의 합성
- <90> (3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 대신 (2,6-비스-벤질옥시-3-시아노-피리딘-4-일)-아세트산 메틸 에스테르 500 mg을 사용한 것을 제외하고 실시예 2와 동일한 방법에 의해 2,6-비스-벤질옥시-4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 285 mg(62%)을 무색 오일로 얻었다.
- <91>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.44-7.30(m, 10H), 6.41(s, 1H), 5.44(s, 2H), 5.35(s, 2H), 3.97(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.10(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ).



<92> 실시예 15: 6,8-디히드록시-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온의 합성

<93> 4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 대신 2,6-비스-벤질옥시-4-(2-히드록시-에틸)-니코티노니트릴 200 mg을 사용한 것을 제외하고 실시예 3과 동일한 방법에 의해 6,8-디히드록시-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온 98 mg(98%)을 백색고체로 얻었다.

<94>  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.48(s, 1H), 4.44(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.88(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ).

<95> 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<96> 제제 1 : 정제의 생산(직접 가압)

<97> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, Crospovidone USNF 0.8 mg, 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하였고, 이 혼합물을 가압하여 정제로 만들었다.

<98> 제제 2 : 정제의 생산(습식 조립)

<99> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 혼합하였다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액을 상기 혼합물에 가하여 미립화하였다. 건조 후에, 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg과 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg을 혼합하였다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

<100> 제제 3 : 분말과 캡슐 약제의 생산



<101>       활성성분 5.0 mg을 체로 친 다음, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg을 혼합하여 분말을 얻었다.       이 분말을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

<102> 시험에 1: 사이토카인 억제활성 시험

<103> 1)       사람전혈에서의 사이토카인 억제활성 시험

<104>       최근 2주 이내에 항염증 약물을 투여한 경력이 없는 건강한 남녀 지원자 5명으로부터 정맥 전혈 20 mL를 각각 채취하고 헤파린을 가한 후 1 mL씩 분취하여 시험관에 넣고 시험물질 및 대조군을 혼합하였다.       37 °C에서 1시간동안 예비 배양한 후 LPS(lipopolysaccharide) 1  $\mu\text{g/mL}$ 를 가하고 동일온도에서 4시간 내지 12시간 반응시키고, 4 °C에서 3000 rpm으로 10분간 원심분리하였다.       생성된 각각의 플라즈마를 채취하여 사람 TNF- $\alpha$  ELISA 키트를 사용하고, 재조합 사람 TNF- $\alpha$ 의 양을 기준으로 하여 플라즈마 내 TNF- $\alpha$ 를 정량하였고, 이때 항사람 TNF- $\alpha$  모노클론 IgG 항체가 코팅된 플레이트를 사용하였다.       IL-1 $\alpha$ 에 대한 시험을 위해서 상기 방법에 의해 처리해서 얻은 플라즈마를 사람 IL-1 $\alpha$  ELISA 키트를 사용하고, 재조합 사람 IL-1 $\alpha$ 의 양을 기준으로 하여 플라즈마 내 IL-1 $\alpha$ 를 정량하였으며, 이때 항사람 IL-1 $\alpha$  모노클론 항체가 코팅된 플레이트를 사용하였다.       마찬가지로, PGE<sub>2</sub>에 대한 시험을 위해서 상기 방법에 의해 처리해서 얻은 플라즈마를 사람 PGE<sub>2</sub> ELISA 키트를 사용하고, 재조합 사람 PGE<sub>2</sub>의 양을 기준으로 하여 플라즈마 내 PGE<sub>2</sub>를 정량하였으며, 이때 항사람 PGE<sub>2</sub> 모노클론 항체가 코팅된 플레이트를 사용하였다.       상기 시험으로부터 각각의 사이토카인에 대한 발현





억제율을 얻었고, 이를 현재 시판 중인 소염진통제인 인도메타신(Indomethacin)의 활성과 비교하였으며 결과는 다음 표 1에 나타내었다.

<105> 【표 1】

시험화합물	TNF- $\alpha$ 억제율 (농도)	IL-1 $\alpha$ 억제율 (농도)	PGE <sub>2</sub> 억제율 (농도)
인도메타신	37 % (200 $\mu$ g/mL)	25 % (200 $\mu$ g/mL)	37 % (200 $\mu$ g/mL)
실시에 3 화합물	90 % (100 ng/mL)	95 % (100 ng/mL)	24 % (300 $\mu$ g/mL)
실시에 6 화합물	84 % (100 ng/mL)	90 % (100 ng/mL)	23 % (300 $\mu$ g/mL)
실시에 9 화합물	82 % (100 ng/mL)	93 % (100 ng/mL)	38 % (300 $\mu$ g/mL)

<106> 2) 동물모델에서의 사이토카인 억제활성 시험

<107> 180 내지 200 g의 SD계 쥐를 24시간 절식(자유급수)시켜 시험에 사용하였다. 시험물질을 40 mg/kg의 농도로 경구투여하고 1시간 후에 LPS 1  $\mu$ g/mL를 복강투여하였다. 2시간 후에 쥐를 희생시켜 복대정맥에서 혈액을 채취하고 이를 상온에서 2시간 보관한 뒤 12,000 rpm으로 2분간 원심분리하였다. 생성된 플라즈마를 채취하여 쥐 TNF- $\alpha$  ELISA 키트를 사용하고, 재조합 쥐 TNF- $\alpha$ 의 양을 기준으로 하여 플라즈마 내 TNF- $\alpha$ 를 정량하였고, 이때 항쥐 TNF- $\alpha$  모노클론 IgG 항체가 코팅된 플레이트를 사용하였다. IL-1 $\alpha$ 에 대한 시험을 위해서 상기 방법에 의해 처리해서 얻은 플라즈마를 쥐 IL-1 $\alpha$  ELISA 키트를 사용하고, 재조합 쥐 IL-1 $\alpha$ 의 양을 기준으로 하여 플라즈마 내 IL-1 $\alpha$ 를 정량하였으며, 이때 항쥐 IL-1 $\alpha$  모노클론 항체가 코팅된 플레이트를 사용하였다. 마찬가지로, IL-6에 대한 시험을 위해서 상기 방법에 의해 처리해서 얻은 플라즈마를 쥐 IL-6 ELISA 키트를 사용하고, 재조합 쥐 IL-6의 양을

기준으로 하여 플라즈마 내 IL-6를 정량하였으며, 이때 항쥐 IL-6 모노클론 항체가 코팅된 플레이트를 사용하였다. 또한, INF- $\gamma$ 에 대한 시험을 위해서 상기 방법에 의해 처리해서 얻은 플라즈마를 쥐 INF- $\gamma$  ELISA 키트를 사용하고, 재조합 쥐 INF- $\gamma$ 의 양을 기준으로 하여 플라즈마 내 INF- $\gamma$ 를 정량하였으며, 이때 항쥐 INF- $\gamma$  모노클론 항체가 코팅된 플레이트를 사용하였다. 상기 시험으로부터 각각의 사이토카인에 대한 발현 억제율을 얻었고 이를 현재 시판 중인 소염진통제인 인도메타신(Indomethacin)의 활성과 비교하였으며 결과는 다음 표 2에 나타내었다.

&lt;108&gt; 【표 2】

시험물질	TNF- $\alpha$ 억제율 (농도)	IL-1 $\alpha$ 억제율 (농도)	IL-6 억제율 (농도)	INF- $\gamma$ 억제율 (농도)
인도메타신	46 % (200 mg/kg)	24 % (200 mg/kg)	60 % (200 mg/kg)	13 % (200 mg/kg)
실시예 3 화합물	75 % (40 mg/kg)	65 % (40 mg/kg)	71 % (40 mg/kg)	48% (40 mg/kg)
실시예 6 화합물	39 % (40 mg/kg)	52 % (40 mg/kg)	78 % (40 mg/kg)	51 % (40 mg/kg)
실시예 9 화합물	59 % (40 mg/kg)	62 % (40 mg/kg)	43 % (40 mg/kg)	45 % (40 mg/kg)

<109> 상기 표 1의 결과에 의하면, 사람 전혈에서의 사이토카인 억제활성 시험에서 본 발명에 따른 피리딘 화합물들은 시판 중인 소염진통제인 인도메타신과 비교해서 TNF- $\alpha$  및 IL-1 $\alpha$  생성에 대한 억제활성이 2배 내지 3배 이상 더 큰 억제활성을 나타내었으며, 실시예 9 화합물은 PGE<sub>2</sub>에 대해 인도메타신과 유사한 정도의 억제활성을 보였다. 또한, 상기 표 2의 동물모델에서의 사이토카인 억제활성 시험에서도 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 및 INF- $\gamma$  생성에 대해서 비교 물질인 인도메타신과 유사하거나 2배 이상 더 큰 억제활성을 나타냄을 알 수 있었다.



## &lt;110&gt; 시험예 2: 동물모델에서의 소염 및 진통효과

<111> 1) 크로톤오일 유도 귀부종 시험(Croton oil-induced ear edema test)

<112> 동물은 수컷 ICR(Institute of Cancer Research)계 마우스(체중 20~30 g)를 각각의 농도당 6 마리를 한 군으로 하여 시험에 사용하였다. 시험물질을 경구투여 1시간 후에 크로톤 오일(아세톤 용액)을 한쪽 귀에 도포하였다. 4시간 경과 후 약물 처리군에서 부어오른 귀 두께를 크로톤 오일을 처리하지 않은 다른 한쪽 귀와 비교하여 평균 귀 두께의 증가율을 얻고 이를 플라세보 처리군과 비교하여 억제율을 계산하였다. 그 결과는 다음 표 3에 나타내었다.

## &lt;113&gt; 【표 3】

시험물질	투여량(mg/kg)	억제율(%)
셀레콕시브(Celecoxib)	100	35
실시예 3 화합물	2	33
	10	56
	50	57
실시예 6 화합물	2	17
	10	39
	50	69
실시예 9 화합물	2	25
	10	44
	50	37

<114> 2) 아라키돈산 유도 귀부종 시험(Arachidonic acid-induced ear edema test)

<115> 동물은 수컷 ICR계 마우스(체중 20~30 g)를 각각의 농도당 6 마리를 한 군으로 하여 시험에 사용하였다. 시험물질을 경구투여 1시간 후에 아라키돈산(아세톤 용액)을 오른쪽 귀에 도포하였다. 1시간 경과 후 약물 처리군에서 부어오른 귀 두께를 아라키돈산을 처리하

지 않은 다른 한쪽 귀와 비교하여 평균 귀 두께의 증가율을 얻고 이를 플라세보 처리군과 비교하여 억제율을 계산하였다. 그 결과는 다음 표 4에 나타내었다.

<116> 【표 4】

시험물질	투여량(mg/kg)	억제율(%)
셀레콕시브(Celecoxib)	100	33
실시예 3 화합물	2	33
	10	51
	50	46
실시예 6 화합물	2	21
	10	36
	50	41
실시예 9 화합물	2	21
	10	29
	50	39

<117> 3) 진통시험

<118> 수컷 ICR 마우스계(체중 20~30 g) 10 마리를 한 군으로 하여 시험에 사용하였다.

시험물질을 경구투여 1시간 후에 초산(증류수 용액)을 복강투여하였다. 투여 후 10분간 동물을 관찰하여 스트레칭 회수를 세고 이를 플라세보 처리군과 비교하여 억제율을 계산하였다. 그 결과는 다음 표 5에 나타내었다.

<119> 【표 5】

시험물질	투여량(mg/kg)	억제율(%)
셀레콕시브(Celecoxib)	100	81
실시예 3 화합물	10	76
	50	92
실시예 6 화합물	10	76
	50	75
실시예 9 화합물	10	73
	50	76

<120>      상기 표 3 및 표 4에 나타난 동물모델에서의 소염효과를 살펴보면, 본 발명에 따른 피리딘 화합물들은 현재 시판중인 소염진통제인 셀레콕시브(100 mg/kg)와 비교했을 때 2 mg/kg 및 10 mg/kg 농도에서 동등이상의 효과 혹은 다소 낮은 효과를 나타내었고 50 mg/kg 농도에서는 모두 셀렉콕시브보다 더 큰 소염효과를 나타내었음을 알 수 있다.

<121>      또한, 상기 표 5의 진통시험에서, 본 발명에 따른 피리딘 화합물들은 셀레콕시브(100 mg/kg)와 비교해서 다소 낮으나 유사한 정도의 효과를 나타내었고 실시예 9 화합물은 셀레콕시브와 유사한 진통효과를 보였다.

#### 【발명의 효과】

<122>      이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 유도체들은 염증반응에 포함되는 사이토카인, 특히 종양괴사인자(TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\alpha$ , IL-6, INF- $\gamma$ , PGE<sub>2</sub> 등의 생성에 탁월한 억제작용을 나타내었으며, 현재 소염진통제로서 시판 중인 인도메타신 또는 셀레콕시브에 비교하여서도 동등이상의 탁월한 소염 및 진통효과를 나타내었다.

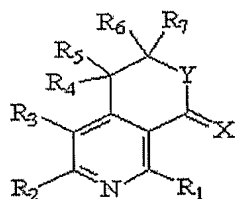
<123>      따라서, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 유도체는 사이토카인(cytokines)의 생성과 관련된 다양한 염증 또는 염증성 질환, 소염진통제, 또는 면역질환 치료제로서 유용하다.

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 :

## [ 화학식 1 ]



상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 니트로, 아실, 히드록시, 아미노, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 저급알킬, C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> 저급알케닐, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 저급알콕시, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬티오, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 아실옥시, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬설퍼닐, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬설포닐, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬설포닐아미노, 아릴설퍼닐, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 아릴옥시 및 헤테로아릴옥시 중에서 선택되거나, 또는 이들은 각각 서로 이웃하는 치환기와 결합하여 환을 형성할 수도 있고;

X 는 산소 또는 황이고;

Y는 산소 또는 N-R<sub>8</sub>이고, 이때 R<sub>8</sub>는 수소, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 저급알킬, 아실, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 및 헤테로아랄킬 중에서 선택되고, 또는 이웃하는 치환기 R<sub>6</sub> 또는 R<sub>7</sub>와 결합하여 환을 형성할 수 있고;

상기 아릴은 페닐, 나프틸 및 융합된 페닐(fused phenyl) 중에서 선택된다.

## 【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 X 및 Y가 각각 산소인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 【청구항 3】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 독립적으로 수소, 할로, 히드록시,  $C_1 \sim C_6$  저급알킬,  $C_2 \sim C_6$  저급알케닐,  $C_1 \sim C_6$  저급알콕시, 또는 벤질옥시인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이

3,4- 디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온,

6-메틸-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온,

5- 비닐-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온,

6,8-디클로로-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온, 또는

6,8- 디히드록시-3,4-디히드로-피라노[3,4-c]피리딘-1-온

인 것을 특징으로 하는 화합물.

## 【청구항 5】

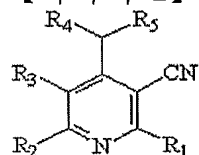
다음 화학식 2로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서  $R_6$  함유 알킬 에스테르 화합물과 반응시켜 다음 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 과정,

상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 0 °C 내지 실온에서 환원제 또는 R<sub>7</sub> 함유 금속시약과 반응시켜 다음 화학식 4로 표시되는 알코올 화합물을 얻는 과정, 및

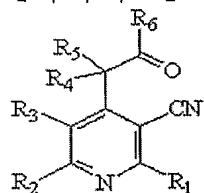
상기 화학식 4로 표시되는 알코올 화합물을 고리화 반응하여 다음 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 과정을

포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법:

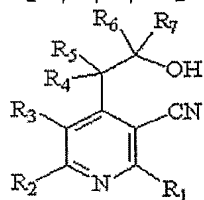
【화학식 2】



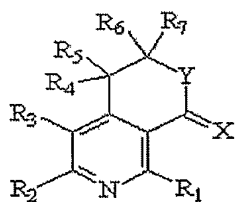
【화학식 3】



【화학식 4】



[ 화학식 1]





상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , 및  $R_7$ 은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같고, X 및 Y는 각각 산소이다.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서, 상기 염기는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(LHMDS), 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드(KHMDS), 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 소듐 히드라이드(NaH), 포타슘 히드라이드(KH) 및 리튬 히드라이드(LiH) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 7】

제 5 항에 있어서, 상기  $R_6$  함유 알킬 에스테르 화합물은  $R_6COOCH_3$ 로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

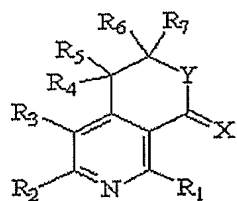
【청구항 8】

제 5 항에 있어서, 상기  $R_7$  함유 금속시약은  $R_7M$ (이때, M은 알칼리금속) 또는  $R_7MgX$ (이때, X는 할로)의 그리그나트 시약인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 9】

다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 함유된 것임을 특징으로 하는 염증 또는 염증관련질환 치료제 :

[ 화학식 1 ]



상기 화학식 1에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $X$  및  $Y$ 는 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

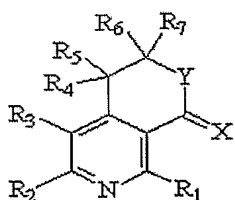
#### 【청구항 10】

제 9 항에 있어서, 상기 염증 또는 염증관련질환이 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 크론스병, 궤양성 결장염, 건선, 이식대숙주병, 전신홍반루프스 및 인슐린 의존성 당뇨 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 염증 또는 염증관련질환 치료제.

#### 【청구항 11】

다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 함유된 것임을 특징으로 하는 소염진통제 :

[ 화학식 1 ]

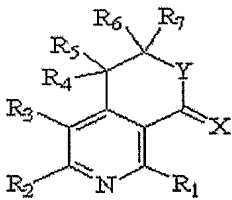


상기 화학식 1에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $X$  및  $Y$ 는 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

### 【청구항 12】

다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 함유된 것을 특징으로 하는 면역관련질환 치료제 :

[ 화학식 1 ]



상기 화학식 1에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $X$  및  $Y$ 는 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

### 【청구항 13】

제 12 항에 있어서, 상기 면역관련질환이 독성 쇼크 증후군, 골관절염, 당뇨 및 염증성 장질환 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 면역관련질환 치료제.

